

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 14 610.5

Anmeldetag: 01. April 2003

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Neues Diphenylazetidinon mit verbesserten physiologischen Eigenschaften, Verfahren zu dessen Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und dessen Verwendung

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Schmidt C." or a similar variation.

Schmidt C.

Beschreibung

5 Neues Diphenylazetidinon mit verbesserten physiologischen Eigenschaften, Verfahren zu dessen Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und dessen Verwendung

10 Die Erfindung betrifft ein substituiertes Diphenylazetidinon, dessen physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

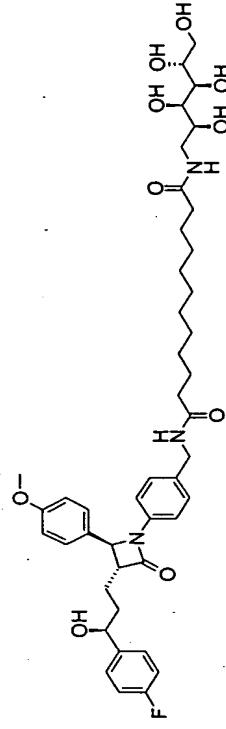
Es sind bereits Diphenylazetidinone sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden (WO 02/50027).

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, eine Verbindung zur Verfügung zu stellen, die im Gegensatz zu den in WO 02/50027 beschriebenen Verbindungen eine deutlich verbesserte Löslichkeit im oberen Dünndarm im prä-, bzw. postprandialen Zustand aufweist. Durch die verbesserte Löslichkeit der Verbindung wird eine höhere Verfügbarkeit an gelöster Substanz am Wirkort und damit eine verbesserte Wirkung gewährleistet.

Um diese verbesserte Löslichkeit zu testen, wurden FASSIF (Fasted State Simulating Intestinal Fluid) und FeSSIF (Fed State Simulating Intestinal Fluid) Medien verwendet, die die pH-/Solubilitätsverhältnisse im oberen Dünndarm im prä-, bzw. postprandialen Zustand wiederspiegeln.

Der Erfindung lag weiterhin die Aufgabe zugrunde, eine Verbindung zur Verfügung zu stellen, die im Gegensatz zu den in WO 02/50027 beschriebenen Verbindungen eine erhöhte Stabilität sowohl im sauren Bereich (Magen) als auch im schwach alkalischen Bereich (Dünndarm) aufweist. Diese Eigenschaft führt zu weniger Nebenverbindungen/Spaltprodukten, die ihrerseits unerwünschte Nebenwirkungen zeigen können. Die erhöhte Stabilität im sauren Bereich ist aber auch bei der Formulierung von großem Vorteil, da keine säureresistente Kapsel/Tablette

11 Die Erfindung betrifft daher die Verbindungen der Formel I



Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindung, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können *in vivo* zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

15 Die erfindungsgemäße Verbindung kann auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Form. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindung gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

20 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Unter einem Arylest wird ein Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylest verstanden.

Die Verbindung(en) der Formel I können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

30 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten

Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten.

Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,01 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,05 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag.

5 Oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie

10 jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als

15 Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfundungsgemäßigen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen 20 darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfundungsgemäßige pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensäuresresistente Formulierungen. Geeignete magensäuresresistente

25 Beschichtungen umfassen Celluloseacetophthalat, Polyvinylacetophthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettern der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulvelförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel bereuteter Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2003, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiadiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulinsensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukosrückresorption, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolonyl-methoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558),

5 NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl]-amid Hydrochlorid (CGRP 71683A)), Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten (siehe z.B. EP 0656354, WO 00/15609 oder WO 02/076949), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-Triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (W/O 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonyl-methyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (siehe z.B. WO 03/15769), CCK-A Agonisten (z.B. [2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl]-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525) oder SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin 25 Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten

(Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), Hemmstoffen der 11 β -HSD1 (11 β -beta-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ1) (siehe z.B. WO 01/90094 oder T. Barf et al., J. Med. Chem. (2002), 45, 3813-3815), Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC; siehe z.B. WO 99/46262), Hemmstoffen der Dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV; siehe z.B. EP 1259246), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfahrung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamine oder Amphetamine.

15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

20

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/Caromax[®] (Zunft H. J. et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.))

25 Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®], Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder

Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfundungsgemäßigen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und Wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfahrung fallend angesehen wird.

Bei einer Ausführungsform der Erfahrung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamine oder Amphetamine.

15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

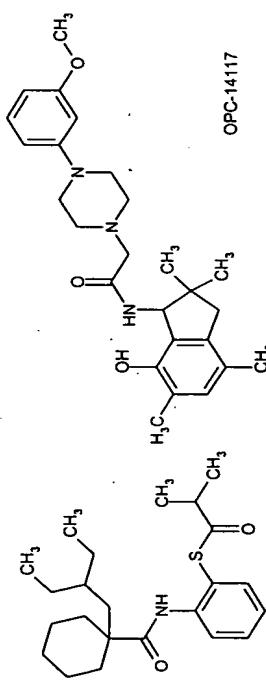
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

20

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/Caromax[®] (Zunft H. J. et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.))

25 Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®], Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder

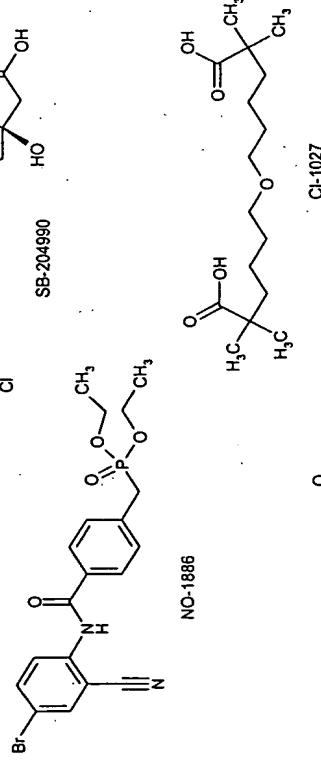


JTT-705

OPC-14117

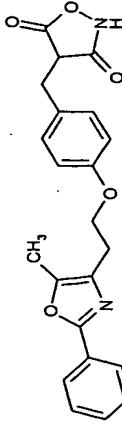
SB-204990

NC-1886



BMS-188494

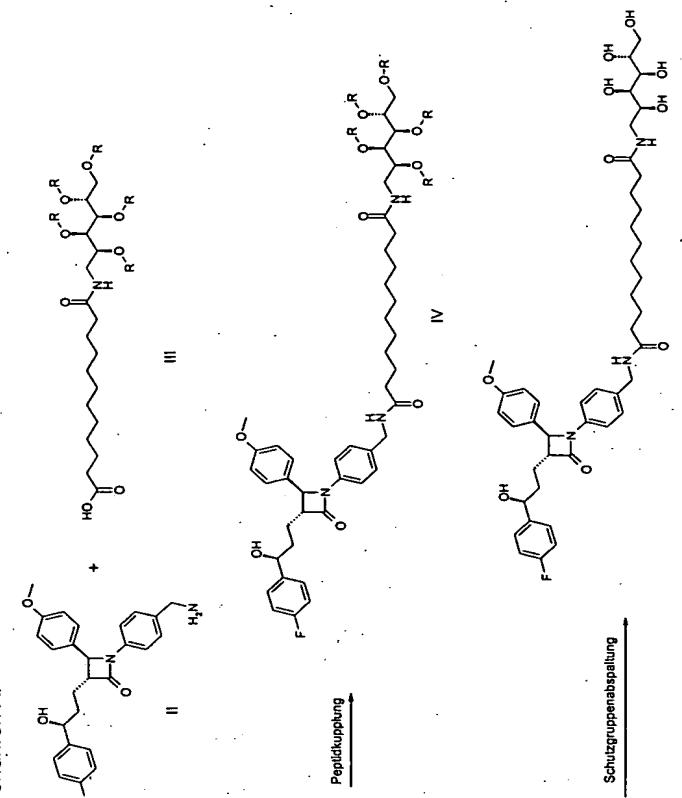
GL-262570



JTT-501

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I.

5 Verfahren A:

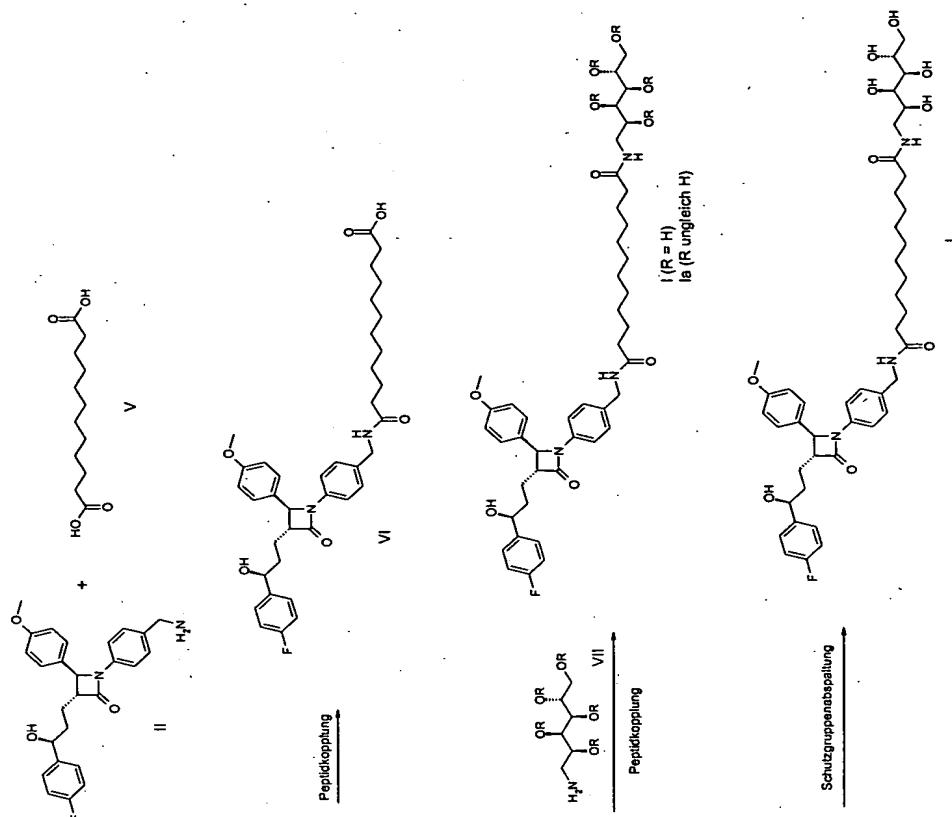


Das Verfahren A zur Herstellung der Verbindung der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man das Amin der Formel II (siehe WO 02/50027) mit dem 10 Monoglucamid der 1,12-Dodekanedicarbonsäure (Formel III), wobei die Hydroxylfunktionen des Glucaminteils mit z.B. Acetylgruppen, oder mit Ethergruppen, wie z.B. Benzylethergruppen, geschützt sein können, im Sinne einer Peptidkupplung zu einer Verbindung der Formel IV umsetzt. Für diese 15 Umsetzung kann z.B. mit N-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid (EDC) bei Raumtemperatur in z.B. Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel gearbeitet werden. Auch andere

JTT-501

Peptidkupplungsreagenzien und Lösemittel oder Lösemittelgemische können angewandt werden (siehe z.B. A. Speicher et al. In Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung (1998), 340, 581-583; Y. S. Klausner und M. Bodansky, Synthesis, (1972), 453 ff; K. Ishihara et al., J. Org. Chem., 61, 4196 (1996); M. Kunishima et al., Tetrahedron 55, 13159-13170 (1999) oder auch R. C. Larock: Comprehensive Organic Transformations; VCH, New York, 1989, Seite 981 ff).

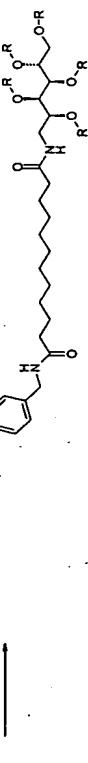
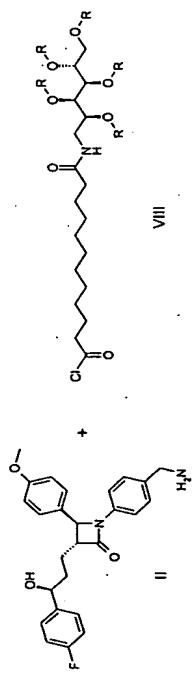
Verfahren B:



5 Ein weiteres erfundungsgemäßes Verfahren (B) beinhaltet den Umsatz des Amins der Formel II mit 1,12-Dodekadicarbonsäure V unter Peptidkopplungsbedingungen und die weitere Umsetzung des Produktes der Formel VI mit Glucamin VI; dessen Hydroxyfunktionen mit Schutzgruppen versehen sein können (z.B. Acetilschutzgruppen oder Benzylschutzgruppen), wiederum unter 10 Peptidkopplungsbedingungen zur Verbindung der Formel I oder der entsprechend

mit Schutzgruppen versehenen Verbindung Ia. In einem weiteren Schritt können die Schutzgruppen entweder unter schwach alkalischen Bedingungen, z. B. verdünnter wässriger Ammoniak, oder hydrogenolytisch (beim Einsatz von Benzyltherschutzgruppen) abgespalten werden, um zur Verbindung der Formel I zu gelangen.

Verfahren C:



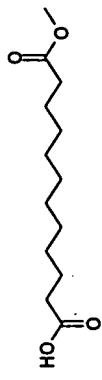
11 Formel Ia abgespalten werden.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Zwischenprodukte der Formeln III, IV und VIII, worin R gleich Acyl, z.B. Acetyl oder Benzoyl, ist, oder worin R gleich Aralkyl, Alkyl oder Aryl, z.B. Benzyl, ist.

12 Beispiel I

13 10 Verfahren A1:

14 1.) Dodekandisäuremonomethylester:



15

16 4,6 g (20 mMol) Dodekandisäure werden unter Erwärmung in 40 ml trockenem THF gelöst, mit 0,73 ml (10 mMol) Thionylchlorid langsam versetzt und 30 min bei RT geführt. Anschließend werden 0,8 ml (20 mMol) trockenes Methanol langsam zugegeben und 4 h bei RT gerührt; der Ansatz bleibt dann 4 Tage bei RT stehen. Das DC zeigt anschließend keine weitere Umsetzung; das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand wird in Wasser verrührt (Ultraschallbad). Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und erneut abgesaugt. Der feuchte Rückstand wird in Dichlormethan verrührt (Ultraschallbad), über ein Faltenfilter filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat wird im Vakuum eingesengt. Man erhält den Dodekandisäuremonomethylester (3,09 g) in einer Ausbeute von 63%. MG: 244,34; MS: 245,4 (M+H⁺).

17 2.) Synthese von 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäuremethylester:

18 30

4.) Synthese von Dodekandisäure 4-[(2S,3R)-3-[*(S*)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid ((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (1):

3,07 g (12,6 mMol) Dodekandisäuremonomethylester werden bei Raumtemperatur in 30 ml trockenem DMF gelöst, mit 2,2 g (12,1 mMol) Glucamin, 1,9 g (12,4 mMol) HOBr und 2,4 g (12,5 mMol) EDC versetzt und 6 h bei RT gerührt. Man lässt über Nacht bei RT stehen. Am folgenden Tag zeigt das DC vollständige Umsetzung. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser verrührt (Ultraschallbad), abgesaugt, mit Wasser gewaschen und abgesaugt. Das feuchte Rohprodukt wird in Dichlormethan verrührt, abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Man erhält 11 ((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäuremethylester. 4,45 g (90% Ausbeute). MG: 407,51; MS: 408,20 (M+H⁺).

3.) Synthese von 11-((4*R*,6*R*)-4,5,6-Trihydroxy-3-(*R*)-hydroxy-2-(*S*)-hydroxyhexylcarbamoyl)-undekarsäure (III; R = H);

4,45 g (10,9 mMol) 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxyhexylcarbamoyl)-undekansäuremethylester werden bei Raumtemperatur in 75 ml trockenem Ethanol suspendiert, mit 25 ml Wasser und 2,2 g KOH (85%ig) (33 mMol) versetzt. Nach 2 h Rühren bei 80°C zeigt das DC vollständige Umsetzung. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum abgezogen; der Rückstand wird in Wasser

abgesaugt, mit Wasser gewaschen und abgesaugt. Das feuchte Rohprodukt wird aus ca. 100 ml Ethanol umkristallisiert, heiß filtriert und im Eisbad ausgefällt. Man saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Ethanol und trocknet ihn. Man erhält 2,2 g (51%) 11-((4*R*,6*R*)-4,5,6-Trihydroxy-3-(*R*)-hydroxy-2-(*S*)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäure. MG: 393,48; MS: 394,28 ($M+H^+$).

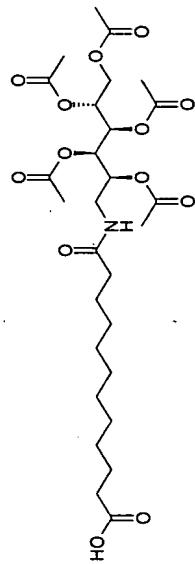
Verfahren A2:

$R = \text{Acetyl}$):

11

10

3



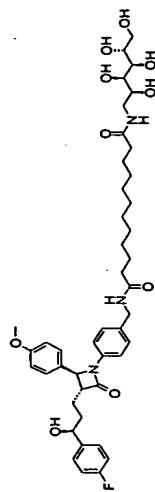
0,4 g 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexyl)carbamoyl)undekansäure (III; R = H) werden bei Raumtemperatur mit 3 ml trockenem Pyridin und 3 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 4h bei Raumtemperatur gerührt.. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und im Vakuum eingeeignet. Der Rückstand wird mit wenig Wasser verröhrt und filtriert. Der Filterrückstand wird mit Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,56 g 11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentaacetoxyhexyl)carbamoyl)-undekansäure. MG: 603,66; MS: 604,22 (M+H⁺).

5

und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeignet. Man erhält 90 mg Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-(11-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]benzylcarbamoyl)-undekanoylaminohexyl ester. MG: 1020,16.

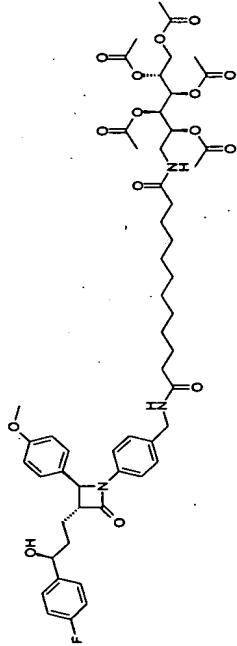
2.) Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-(11-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]benzylcarbamoyl)-undekanoylaminohexyl ester (IV; R = Acetyl):

10 15 10



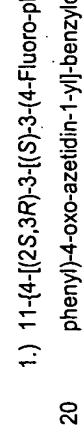
90 mg der oben beschriebenen Verbindung werden mit Guanidin in einer Mischung aus Ethanol und Dichlormethan behandelt. Man erhält das Glucaminderivat I mit dem MG 809,97.

15



Verfahren B:

1.) 11-4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]benzylcarbamoyl)-undekansäure (VI):



20 25

87 mg des Amins II werden bei Raumtemperatur in 3 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 120 mg der oben beschriebenen Carbonsäure, 31 mg N-Hydroxy-Benzotriazol und 39 mg N-Ethyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach im Vakuum eingeeignet. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen

20

Zu einer Lösung aus 371 mg Dodekandsäure, 63 µl Diisopropylcarbodiimid, 55 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid wird eine Lösung aus 70 mg

des Amins I, 23 μ l Triethylamin in 1 ml Dimethylformamid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1 % Trifluoressigsäure) = 80/20 \rightarrow 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 646.81 ($C_{39}H_{47}F_5N_2O_6$); MS (ESI) 647.35 (M + H $^+$)

getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 646.81 ($C_{38}H_{47}N_2O_6$): MS (ESI) 647.35 ($M + H^+$)

2.) Dodekanidisäure 4-[(2S,3R)-3-[*S*]-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid ((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (1):

- Wie vom für andere Kupplungsreaktionen beschrieben, liefert der Umsatz der Säure VI mit Glucamin (VII; R = H) und HOBr/EDC in DMF die Verbindung I (R = H).
- Wird statt Glucamin ein geschütztes Glucaminderivat, z.B. VII (R = Acetyl) eingesetzt erhält man die Verbindung Ia mit R = Acetyl.

20

Verfahren C.

1.) Acetic acid (*2R,3R,4R,5S*)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-(11-chlorocarbonyl-undecanoylamino)-hexyl ester (VIII; R = Acetyl):

Die Verbindung der Formel III ($R = \text{Acetyl}$) wird in Tetrahydrofuran gelöst und langsam mit Thionylchlorid versetzt; es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeignet und das Rohprodukt in die nächste Stufe eingesetzt.

2.) Acetic acid (*2R,3R,4R,5S*)-2,3,4,5-tetraacetoxyl-6-(11-[4-[(2S,3R)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-*y*]-benzyl[carbamoyl]-undecanoylamino)-hexyl ester (IV; R = Acetyl);

42

110

Das oben dargestellte Säurechlorid wird in einer Mischung aus Pyridin und Dichlormethan bei Raumtemperatur mit dem Amin I versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung liefert das Amid IV mir $R = \text{Acetyl}$.

Die erfundengemäße Verbindung der Formel I wurde mit der nachfolgend beschriebenen Methode in der Weise hergestellt:

Beeinflussung der Cholesterolabsorption + ^{3}H -Taurocholsäureausscheidung anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster

25 NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von n=4-6) werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer (^{14}C -Cholesterin) werden die Tiere nüchtern gesetzt  auf Gitterrostes adaptiert

Zusätzlich werden die Tiere werden 24 Stunden vor der perorale Applikation der

Testmahlzeit (¹⁴C-Cholesterin in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit ³H-TCA
(Taurocholic acid) s.c. gelabett (z.b. 1 µCi/Maus bis 5 µCi/Ratte)

5

Cholesterolabsorptions-test: 0,25 ml/Maus Intralipid ® 20 (Pharmacia- Upjohn)
(Spiking mit 0,25 µCi ¹⁴C-Cholesterin in 0,1 mg Cholesterin) werden peroral mit
der Schlundsonde verabreicht.

10 Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 % (Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol
(BASF, Ludwigshafen) oder geeignetem Vehikel angesetzt.

Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz
wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit ¹⁴C-Cholesterol-label)
(Cholesterolabsorptions-test) appliziert.

15

Der Kot wird über 24 h gesammelt; die fäkale Elimination von ¹⁴C-Cholesterin und
³H Taurocholsäure (TCA) nach 24 Std. wird bestimmt.

Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximat (Model
307, Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommen/resorbierten Menge
an ¹⁴C- Cholesterol.

Auswertung:

Kotproben:

Gesamtgewicht bestimmen, mit Wasser auf definiertes Volumen auffüllen, dann
homogenisieren, Aliquot eintrocknen und im Oximat (Model 307, Packard) zur
Verbrennung von radioaktiv gelabetteten Proben) verbrennen. Die Menge von
radioaktiv ³H- H₂O und ¹⁴C- CO₂ wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene
Menge an ³H-Taurocholsäure bzw. ¹⁴C-Cholesterol (Dual-Isotopen-Technik). Die
ED₂₀₀-Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als
diejenige Dosen, die die Auscheidung an TCA bzw. Cholesterol verdoppeln,
bezogen auf eine zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

Leberproben:

Die aufgenommene Menge von ¹⁴C-Cholesterols in die Leber wird bezogen auf die
applizierte Dosis. Die ED₅₀ Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve
als diejenige Dosis, die die Aufnahme von ¹⁴C- Cholesterol in die Leber halbiert

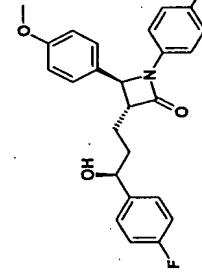
5 (50%), bezogen auf eine Kontrollgruppe

Der folgende ED₅₀-Wert belegt die Aktivität der erfundungsgemäßigen Verbindung der
Formel I

	Beispiel Nr.	ED ₅₀ (Leber) [mg/Maus]
10	1	0.005

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindung der Formel I eine sehr gute
Cholesterin senkende Wirkung besitzt.

15 Die Löslichkeit der Verbindung I sowie die der Vergleichsverbindung V1 wurde wie
folgt getestet:
20 Als Vergleichsverbindung wurde die strukturell ähnliche Verbindung V1 wurde aus
WO02/50027 ausgewählt:



25

0,5 mg der zu testenden Verbindung wurden in ein Eppendorf-Cap genau eingewogen

V1

und mit 0,5 ml des jeweiligen Lösungsmittels (wässriger Puffer) ersetzt. Das Eppendorf-Cap wurde dann in einen Thermomixer eingebracht und bei 25°C 4 Stunden lang mit 1400 U/min geschüttelt.

Dann gab man das Eppendorf-Cap in eine Zentrifuge. Nach dem Zentrifugieren verwendete man ein Aliquot des Überstands zur Bestimmung der gelösten Menge mittels der HPLC/UV-Analyse. Die folgende Tabelle zeigt die hierbei erzielten Ergebnisse:

	Beispiel 1	V1
pH-Verhältnisse	Löslichkeit in µg/ml	Löslichkeit in µg/ml
Wasser (pH)	3 (6,8)	< 1
pH 1,2	3	< 1
pH 4,5	4	< 1
pH 6,8	2	< 1
pH 8,0	2	< 1
FaSSIF	28	5
FeSSIF	454	18

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I ist somit 6- bis 16-fach besser löslich als die Vergleichsverbindung der Formel V1. Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I besitzt somit eine höhere Verfügbarkeit in gelöster Form am Wirkort. Auch gegebenenfalls höhere Dosen können hier anders als die 5 schlechter löslichen Substanzen noch vollständig zur Interaktion mit dem entsprechenden Transportsystem zur Verfügung gestellt werden. Ausgehend von einem zur Verfügung stehenden Volumen von 250ml (Biopharmaceutical Classification System) sind Dosen von bis zu ~100mg löslich, wohingegen von V1 bestensfalls nur Dosen im Bereich von 5mg löslich wären (im schlechtesten Fall sogar 10 nur: 1,25mg).

Die Stabilität der Verbindung I sowie die der Vergleichsverbindung V1 in Lösung wurde wie folgt getestet:

15 Die Stabilität von gelöster Verbindung I sowie gelöster V1 wurde in wässrigen Puffern im pH-Bereich 1,2 - 8,0 bestimmt. 1 mg der jeweiligen Verbindung wurde in einem 5-ml-Meßkolben eingewogen. Zur Lösung der Substanz wurde eine geringe Menge Acetonitril verwendet. Dann wurde mit dem wässrigen Puffer bis zur Marke aufgefüllt.

20 Nach dem Zentrifugieren der ausgefällten Verbindung wurde der klare Überstand 24 Stunden lang bei 37°C auf Stabilität in Lösung geprüft. Die Auswertung der Proben erfolgte mittels HPLC/UV. Die mit Beispiel I und V1 erzielten Ergebnisse sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	Beispiel I	V1
pH-Verhältnisse	Prozentuale Zunahme der Fläche der Verunreinigungen	Prozentuale Zunahme der Fläche der Verunreinigungen
pH 1,2	4,9	13,3
pH 6,8	0	0,5

In den physiologischen Lösemitteln FaSSIF und FeSSIF (Zusammensetzung und Herstellungsverfahren siehe (Physiologically based dissolution tests - Experiences with poorly soluble drugs) Aufösungsversuche auf physiologischer Grundlage - Erfahrungen mit schlecht löslichen Arzneimitteln), Januar 2000, Shaker-Verlag, ISBN:3-8295-6962-8)

15 wurde die Löslichkeit von Beispiel 1 mit 28 und 454 µg/ml bestimmt, während die entsprechenden Werte für V1 5 bzw. 18 µg/ml betrugen. Diese signifikant unterschiedliche Löslichkeit konnte auch bei einer wurde auch bei der Wiederholung der Tests bestätigt (43/290 µg/ml gegenüber 6/20 µg/ml).

pH 8,0	0,2	4,6
--------	-----	-----

Die erfundsgemäße Verbindung der Formel I ist somit abhängig vom ph-Wert um mindestens 2,7-fach stabiler als V1 und bildet daher weniger Nebenprodukte als V1.

Geringere Mengen an systematisch wirkenden Nebenprodukten bedeuten ein geringeres Potential für unerwünschte Nebenwirkungen.

1. Verbindung der Formel |

Patentansprüche:

30

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I ist somit abhängig vom pH-Wert um mindestens 2,7-fach stabiler als V1 und bildet daher weniger Nebenprodukte als V1.

Geringere Mengen an systematisch wirkenden Nebenprodukten bedeuten ein geringeres Potential für unerwünschte Nebenwirkungen.

1. Verbindung der Formel I,

The chemical structure is a complex organic molecule. It features a long, branched hydrocarbon chain extending vertically. At the top, there is a terminal amine group (NH₂) attached to a carboxylic acid group (COOH). This chain is flanked by two hydroxyl groups (OH) on the left and one on the right. Further down the chain, there is a tryptamine-like core consisting of a pyrrolidine ring fused to a phenyl ring. This core is substituted with a methoxy group (-OCH₃) on the phenyl ring and a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄Fl) on the pyrrolidine ring. The chain also includes a terminal amide group (CONH₂) and a terminal carboxylic acid group (COOH).

10

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Arzneimittel enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1.

3. Arzneimittel enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1 und mindestens einen weiteren Wirkstoff

4. Arzneimittel, gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

5. Arzneimittel, gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, Antidiaposita, Anorektika, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma-Agonisten, Eklipse, MTP Inhibitoren

25

Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere
Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien,
Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase
inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline,
5 Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-
Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende
Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, Cannabinoid Rezeptor 1
Antagonisten, MCH Rezeptor Antagonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-
Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, GLP-1-Derivate,
10 Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-
Agonisten, CCK-A Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte
Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten,
Galinin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende
Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren,
15 Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-
Inhibitoren, 11 β -HSD1-Hemmstoffe, ACC-Hemmstoffe, DPP-IV-Hemmstoffe, PPAR-
Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

10. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines
Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

11. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines
Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

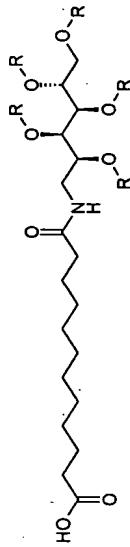
5

12. Zwischenprodukt der Formel III

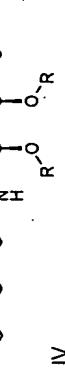
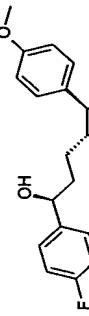
10

13. Zwischenprodukt der Formel IV

15



III



10 worin R gleich Acetyl, Benzoyl, Aryl (C₁-C₁₂)-Alkylaryl, (C₁-C₁₂)-Alky ist.

13. Zwischenprodukt der Formel IV

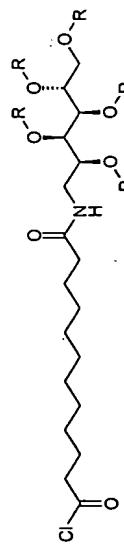
6. Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Anwendung als Medikament zur
Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend die Verbindung
gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem
pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für
die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

8. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines
Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

30 9. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines
Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.

14. Zwischenprodukt der Formel VIII



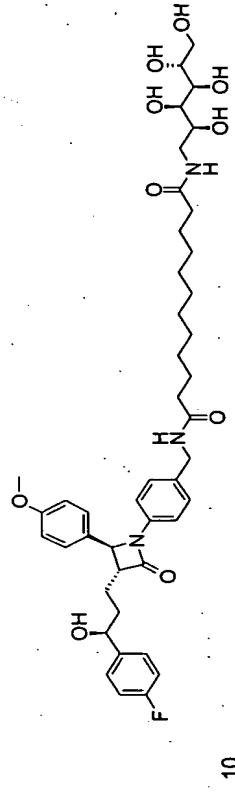
VIII

5 worin R gleich Acetyl, Benzoyl, Aryl (C₁-C₁₂)-Alkylaryl, (C₁-C₁₂)-Alkyl ist.

Zusammenfassung

Ein neues Diphenylacetidinon, Verfahren zu seiner Herstellung, diese Verbindung
enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft die Verbindung der Formel I,



sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindung eignet sich z.B. als
Hypolipidämikum.